

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-104883

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 401/12
// A 61 K 31/455
(C 07 D 401/12
213/00
257/00)

識別記号

A B F

庁内整理番号
6580-4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)8月20日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑭ 新規ピリジンカルボキサミド誘導体およびその製法

⑮ 特 願 昭55-8031

⑯ 出 願 昭55(1980)1月25日

⑰ 発 明 者 本間靖

上尾市大字小敷谷845番地の1
西上尾第1団地3-20-501

⑱ 発 明 者 武田幹男

浦和市塚本323-70

⑲ 発 明 者 黒葛原啓

上尾市富士見2-13-15

⑳ 出 願 人 田辺製薬株式会社

大阪市東区道修町3丁目21番地

㉑ 代 理 人 弁理士 中嶋正二

- 2 -

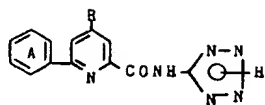
明 細 書

発明の名称

新規ピリジンカルボキサミド誘導体およびその製法。

特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、Rは低級アルキル基、環Aはフェニル基を表わすか、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されているフェニル基を表わす。)

で示される、N-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド誘導体またはその薬理的に許容し得る塩。

(2) Rが炭素数1乃至4個を有する低級アルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) Rがメチル基、エチル基、プロピル基、イ

ソプロピル基、ブチル基またはイソブチル基である特許請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

(4) 環Aがフェニル基または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されているフェニル基である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。

(5) 環Aがフェニル基、炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたフェニル基または炭素数1乃至4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。

(6) 環Aがフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニル基である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項の化合物。

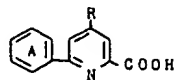
(7) N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカル

ボキサミド又はその薬理的に許容^{し得}する塩である
特許請求の範囲第6項記載の化合物

(8) N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-
6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカル
ボキサミド又はその薬理的に許容^{し得}する塩である
特許請求の範囲第6項記載の化合物

(9) 薬理的に許容^{し得}する塩がナトリウム塩であ
る特許請求の範囲第7項、第8項記載の化合物

(10) 一般式



(II)

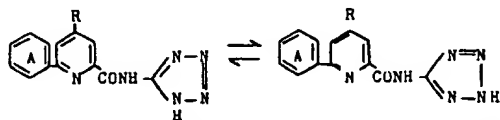
(但し、Rは低級アルキル基、環Aはフェニル基
を表わすか、または低級アルキル基もしくは低級ア
ルコキシ基で置換されているフェニル基を表わす
。)

で示される6-フェニル-2-ピリジンカルボ
ン酸誘導体またはそのカルボキシル基における反応
性誘導体と5-アミノテトラゾールとを縮合反応
させ、要すれば更に該縮合反応生成物をその薬理
的に許容し得る塩に誘導することを特徴とする一

- 5 -

その薬理的に許容し得る塩並びにそれらの製法に
関する。

本発明の化合物[I]は下記式で示される如く、
テトラゾール環の1(間)異性体構造と2(内)異性体構
造をとることができ、これら異性体は相互に変換
するので、本発明の範囲にはこれら両異性体が含
まれる。



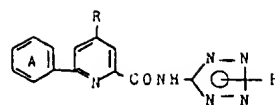
(但し、Rおよび環Aは前記と同一意味を表わす
。)

本発明の化合物[I]は新規化合物であり、すぐ
れた抗アレルギー作用を有する有用な医薬化合物
である。特に本発明の化合物[I]は経口投与^もす
ぐれた抗アレルギー作用を示すという特徴を有し
ている。

上記一般式[I]で示される化合物としては記号
Rが、炭素数1乃至4個を有するアルキル基で、
環Aがフェニル基または炭素数1乃至4個のアル

特開255-104883(2)

般式

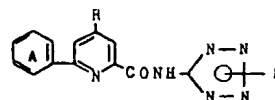


(但し、Rおよび環Aは前記と同一意味を表わす
。)

で示される、N-(5-テトラゾリル)-6-フ
ェニル-2-ピリジンカルボキサミド誘導体また
はその薬理的に許容し得る塩の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



(I)

(但し、Rは低級アルキル基、環Aはフェニル基
を表わすか、または低級アルキル基もしくは低級ア
ルコキシ基で置換されているフェニル基を表わす
。)

で示されるN-(5-テトラゾリル)-6-フ
ェニル-2-ピリジンカルボキサミド誘導体および

- 6 -

キル基もしくは炭素数1乃至4個のアルコキシ基
で置換されているフェニル基の化合物があげられ
る。そのうち、より好ましい化合物としては記号
Rがメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ
ピル基、ブチル基、イソブチル基で、環Aがフェ
ニル基；3-メチルフェニル基、4-メチルフェ
ニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェ
ニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピル
フェニル基、4-イソプロピルフェニル基、3-
ブチルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-
イソブチルフェニル基の如き低級アルキルフェ
ニル基；3-メトキシフェニル基、4-メトキシ
フェニル基、3-エトキシフェニル基、3-プロ
ポキシフェニル基の如き低級アルコキシフェニル
基の化合物があげられる。

又、本発明の化合物[I]は医薬として用いる場
合、遊離の形で或いは薬理的に許容し得る塩と
しても使用することができる。薬理的に許容し得
る塩としては例えばナトリウム塩、カリウム塩、
リチウム塩などのアルカリ金属塩、トリエタノー

ルアミン塩、トリスヒドロキシメチルアミン塩などの有機アミン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

本発明の化合物〔I〕又はその塩を医薬として用いる場合、経口的あるいは非経口的に投与でき、
と混合して用いることもできる。医薬剤として
更に適当な医薬担体としては例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン、乳糖、砂糖、リン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、パレイショデンプンなどがあげられる。

投与剤型としては錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤の如き固型剤であってもよく、また溶液、乳剤、けん濁剤の如き液剤であってもよい。更に非経口的に投与する場合には、注射剤として用いることもできる。

本発明によれば、化合物〔I〕は一般式



(但し、R および環 A は前記と同一意味を表わす。)

媒中酸受容体の存在下に化合物〔II〕に対応する酸ハライドと 5-アミノテトラゾールとを反応させることにより実施される。酸受容体としては例えばトリエチルアミン、ピリジンの如き有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムの如きアルカリ金属炭酸塩を好適に用いることができる。反応溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどを使用できるが、酸受容体として前記有機塩基を過剰に用いる場合は、該有機塩基が溶媒としても役立つため他の溶媒の使用は必ずしも必要でない。反応は 20℃～120℃程度で好適に進行する。尚、上記反応に用いられる化合物〔II〕に対応する酸ハライド(例えば酸クロリド)は遊離カルボン酸〔II〕をハロゲン化剤で処理することにより得られる。ハロゲン化剤としては例えばチオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リンなどがあげられる。ハロゲン化反応は適当な溶媒中、0℃乃至ハロゲン化剤の沸点温度にて実施するのが好ましい。反応溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、ピリジンなどがあげられるが、

で示される 6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸誘導体またはそのカルボキシル基における反応性誘導体と 5-アミノテトラゾールとを縮合反応させることにより製することができる。

本発明の縮合反応は、ペプチド化学においてアミド結合を形成させるために採用されている常法に従って実施することができる。例えば原料化合物として遊離のカルボン酸〔II〕を用いる場合は適当な溶媒中、縮合剤の存在下に容易に実施することができる。縮合剤としては例えば N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾールなどを好適に用いることができる。反応溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドを通宜使用することができる。反応は -10℃～100℃で好適に進行する。また原料化合物として化合物〔II〕のカルボキシル基における反応性誘導体を用いる場合には、酸ハライド法、混合酸酐無水物法などによって実施でき、とりわけ酸ハライド法が好適である。例えば酸ハライド法による場合は適当な溶

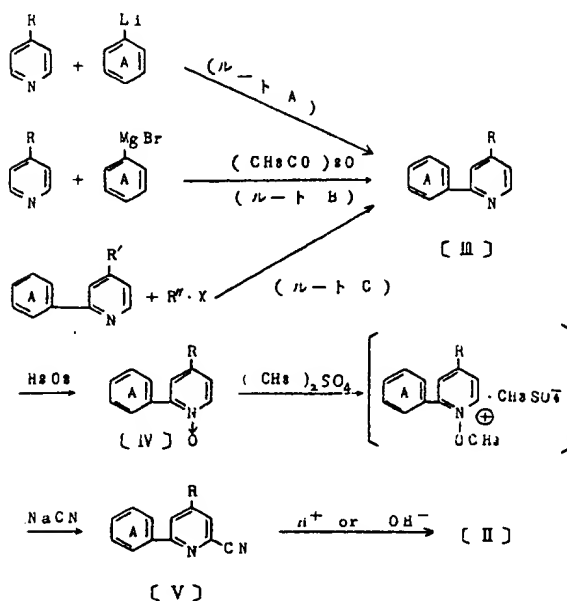
ハロゲン化剤を過剰に用いる場合には、該ハロゲン化剤が溶媒としても役立つため他の溶媒を使用することは必要でない。

更に本発明の縮合反応を混酸無水法で実施する場合は化合物〔II〕を例えばクロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチルなどと反応させて得られる化合物〔II〕の混酸無水物を 5-アミノテトラゾールと反応させることにより実施される。反応は適当な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド又はこれらの混合物)中で -30℃乃至 20℃で行なうのが好ましい。

本発明によれば、上記により得られた化合物〔I〕は常法の造塩反応によって前記薬理的に許容され得る塩に誘導することができる。例えば遊離の化合物に水酸化アルカリ金属(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)、アルカリ金属炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム)、有機アミン(例えばトリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン)、塩基性アミノ酸(例え

バリジン)などを作用させることにより容易にその塩とすることができる。

尚、本発明の原料化合物〔II〕は新規化合物であり下記反応式で示される方法により製造することができる。



体をカルボキシメチルセルロース 0.5%を含んだ生理食塩水に溶解もしくは浮遊させ、この検体含有液をアスカリス・スウム抽出液とエバンス・ブルーとの混液に加えて静脈内投与するか、或いは前記検体含有液をチャレンジ 15 分前に経口投与した。

検体の抗アレルギー作用の強さは、検体無投与群の背斑のサイズを 40%小さくするのに要する検体投与量 (I D₄₀) で表示した。

注 1: 抗アスカリス・スウム抗血清

Sprague-Dawley 系雄ラット (体重約 200 g) をそ臍部にアスカリス・スウム抽出液 (注 2) 2 mg 蛋白/0.25 ml を皮下投与して免疫した。アジュバントとして百日咳ワクチン (*Bordetella pertussis* 2 × 10¹⁰ 個/0.5 ml) を腹腔内注射した (1 次免疫)。1 週間後に、再度アスカリス・スウム抽出液 0.2 mg 蛋白/0.25 ml をそ臍部皮下に投与した (2 次免疫)。3 週間後に採血し、その血清を凍結保存した。このようにして調製した抗血

(但し、上記反応式中、R, R', R'' は低級アルキル基を表わし、環 A はフェニル基を表わすか、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されているフェニル基を表わし、X はハロゲン原子を表わす)

実験例 1

抗アレルギー作用をパッシブ・キュタニアス・アナフィラキ시스 (Passive cutaneous anaphylaxis: PCA) 反応により調べた。

(方法)

Sprague-Dawley 系雄ラット (体重約 200 g, 1 群 3 ~ 4 匹) の背部を除毛し、20 倍に希釈した抗アスカリス・スウム (*Ascaris suum*) 抗血清 (注 1) 0.05 ml を皮内投与して感作した。約 24 時間後に、アスカリス・スウム抽出液 (注 2) 0.5 mg 蛋白とエバンス・ブルー (Evans blue) 5 ml との混液 1 ml を尾静脈内に注射してチャレンジを行ない、30 分後に生じた背斑のサイズ (長径 × 短径) を測定した。

検体の投与は次の如くして行なった。即ち、検

体は熱感受性の点から考えて I g E 抗体に富んだものであった。

注 2: アスカリス・スウム抽出液 (抗原)

豚回虫アスカリス・スウム 20 g を生理食塩水 135 ml 中でポリトロンを用いて破砕・ホモゲナイズし、遠心分離して得られる上清を borate (12.5 mM) buffered saline (pH 8.0) で透析し、得られる内液をアスカリス・スウム抽出液として用いた (凍結保存)。ロウリー (Lowry) 法で定量すると、5.7 mg 蛋白/ml であった。

(結果)

1. 静脈内投与

本発明化合物 N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩、N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩及び既知化合物インタール (Intal) をそれぞれ静脈内投与して抗アレルギー活性を調べた。その結果、I D₅₀ 値はそれぞれ 6.4 mg/kg, 6

0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、インターールが1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり本発明化合物は、インターールに比して、前者が22倍、後者が23倍強い抗アレルギー活性を示した。

2. 経口投与

下記第1表に示す本発明化合物を経口投与し、抗アレルギー活性を調べた。その結果は下記第1表に示す通りである。尚、インターールは20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の経口投与で無効であった。

第 1 表

No.	環 A	R	PCA 抑制 作用 (100%, $\mu\text{g}/\text{kg}$)
1	フェニル	CH_3	1. 1
2	フェニル	C_2H_5	2. 3
3	フェニル	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	2. 1
4	3-メトキシフェニル	CH_3	1. 8
5	3-メチルフェニル	CH_3	3. 3
6	3-メチルフェニル	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	1. 2

- 17 -

0℃で2時間かく拌する。反応液を減圧下に濃縮し得られた残渣に水を加え、10%塩酸でpHを1~2に調整し析出物をろ取する。得られた結晶を水洗し乾燥する。ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 2.24 gを得る。収率：87%

M.p. 263℃ - 263.5℃ (分解)

(2) N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 1.73 g、エタノール 60 ml および1N水酸化ナトリウム液 6.2 mlを室温でかくはんする。数量の不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮乾固する。得られた残渣にエーテルを加え、結晶をろ取し、エーテルで洗浄したのち乾燥する。N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩 1.85 gを得る。

M.p. 300℃以上 (220℃ - 230℃で湿潤)

7	4-メチルフェニル	CH_3	0. 5
8	4-メチルフェニル	C_2H_5	0. 3
9	4-メチルフェニル	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	2. 9
10	4-メチルフェニル	$iso\text{-C}_4\text{H}_9$	1. 7
11	4-メチルフェニル	$iso\text{-C}_4\text{H}_9$	2. 4
12	4-エチルフェニル	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	0. 9
13	4-n-プロピルフェニル	CH_3	0. 5
14	4-イソプロピルフェニル	CH_3	1. 0
15	4-n-ブチルフェニル	CH_3	0. 6
16	4-n-ブチルフェニル	C_2H_5	1. 3

実施例 1

(1) 4-メチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 1.96 g、チオニルクロリド 25 mlの混合物を3時間、加熱還流する。チオニルクロリドを減圧下に留去し得られた残渣をジメチルホルムアミド 8 mlに溶解する。これに5-アミノテトラゾール 1.03 g、トリエチルアミン 7 g、ジメチルホルムアミド 10 mlの溶液を加えて、70℃~8

- 18 -

実施例 2

(1) 4-エチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 2.6 g、チオニルクロリド 30 ml及び5-アミノテトラゾール 1.0 gを用い、実施例1と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 1.9 gを得る。

M.p. 246℃ - 247℃ (分解) (エタノールより再結晶)

(2) 実施例1-(2)と同様に処理することによりN-(5-テトラゾリル)-4-エチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 110℃ - 180℃ (分解)

実施例 3

(1) 4-n-プロピル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 1.43 g、チオニルクロリド 20 ml及び5-アミノテトラゾール 0.6 gを用い、実施例1と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-n-プロピル-6-フェ

ニル-2-ピリジンカルボキサミド 1.26 g を得る。

M.p. 234℃ - 235℃ (分解) (酢酸エチルから再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-n-プロピル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 245℃ - 260℃ (分解) (185℃ - 195℃で湿潤)

実施例 4

(1) 4-n-ブチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 1.7 g, チオニルクロリド 25 ml, 0.74 g を用いて、実施例 1-(1)と同様に処理して N-(5-テトラゾリル)-4-n-ブチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 1.4 g を得る。

M.p. 242℃ - 243℃ (分解) (酢酸エチルから再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-n-ブチル-

ロリド 25 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.96 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 1.65 g を得る。

M.p. 214℃ (ジメチルホルムアミドとメタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 253℃ - 257℃ (分解) (197℃で湿潤)

実施例 7

(1) 4-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 2.8 g, チオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 1.29 g を用い、実施例 1⁽²⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボ

-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 170℃ - 200℃ (分解)

実施例 5

(1) 4-イソブチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 1.22 g, チオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.49 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 0.95 g を得る

M.p. 266℃ - 268℃ (分解) (ジメチルホルムアミドと水の混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 250℃ - 275℃ (分解) (190℃)

実施例 6

(1) 4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 2.1 g, チオニルク

キサミド 1.63 g を得る。

M.p. 254℃ - 256℃ (分解) (ジメチルホルムアミドとメタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 238℃ - 273℃ (分解) (227℃で湿潤)

実施例 8

(1) 4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 1.27 g, チオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.56 g を用い、実施例 1⁽²⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 1.22 g を得る。

M.p. 250℃ - 251℃ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結

晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-メチル}-6-(3\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}\cdot\text{ナトリウム塩}$ を得る。

M.p. $101^{\circ}\text{C} - 102^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 9

(1) $4\text{-n-ブチル}-6-(3\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボン酸}$ 1.3 g、チオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.5 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-n-ブチル}-6-(3\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}$ 1.18 g を得る。

M.p. $242^{\circ}\text{C} - 244^{\circ}\text{C}$ (分解) (ジメチルホルムアミド、エタノールおよび水の混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-n-ブチル}-6-(3\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカル}$

ロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.42 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-エチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}$ 0.65 g を得る。

M.p. $238.5^{\circ}\text{C} - 239.5^{\circ}\text{C}$ (分解) (結晶をエタノールで洗浄)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-エチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}\cdot\text{ナトリウム塩}$ を得る。

M.p. $115^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 12

(1) $4\text{-n-プロピル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボン酸}$ 0.3 g、チオニルクロリド 10 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.119 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-n-プロピル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}$ 0.13 g を得る。

ボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. $184^{\circ}\text{C} - 188^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 10

(1) $4\text{-メチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボン酸}$ 2.65 g、チオニルクロリド 40 ml 及び 5-アミノテトラゾール 1.175 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-メチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}$ 2.08 g を得る。

M.p. $262.5^{\circ}\text{C} - 263^{\circ}\text{C}$ (分解) (ジメチルホルムアミドと水の混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-メチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}\cdot\text{ナトリウム塩}$ を得る。

M.p. 300°C 以上

実施例 11

(1) $4\text{-エチル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボン酸}$ 1.01 g、チオニルクロ

M.p. $243.5^{\circ}\text{C} - 244.5^{\circ}\text{C}$ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-n-プロピル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}\cdot\text{ナトリウム塩}$ を得る。

M.p. $200^{\circ}\text{C} - 218^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 13

(1) $4\text{-イソプロピル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボン酸}$ 1.65 g、チオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.648 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、 $N-(5\text{-テトラゾリル})-4\text{-イソプロピル}-6-(4\text{-メチルフェニル})-2\text{-ピリジンカルボキサミド}$ 0.65 g を得る。

M.p. $257^{\circ}\text{C} - 258^{\circ}\text{C}$ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより

、N-(5-テトラゾリル)-4-イソプロピル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 119℃ - 125℃ (分解)

実施例 14

(1) 4-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 1.76 g、チオニルクロリド 25 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.656 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理して、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 1.22 g を得る。

M.p. 256℃ - 257℃ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 233℃ - 235℃ (分解)

より、N-(5-テトラゾリル)-4-n-ブチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 0.18 g を得る。

M.p. 217℃ - 217.5℃ (ジメチルホルムアミドと水の混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-n-ブチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 268℃ - 278℃ (分解)

実施例 17

(1) 4-メチル-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 1.71 g、チオニルクロリド 25 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.75 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 0.6 g を得る。

M.p. 240℃ - 241.5℃ (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

実施例 15

(1) 4-メチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 2.1 g、チオニルクロリド 25 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.974 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 1.45 g を得る。

M.p. 252℃ - 253℃ (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 285℃ - 292℃ (分解)

実施例 16

(1) 4-n-ブチル-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 0.93 g、チオニルクロリド 10 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.367 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 293℃ - 294.5℃ (分解)

実施例 18

(1) 4-メチル-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 2.25 g、チオニルクロリド 25 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.896 g を用い、実施例 1⁽¹⁾と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 2.1 g を得る。

M.p. 260℃ - 261.5℃ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 280℃ - 285℃ (分解)

実施例 19

(1) 4-メチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 1.68 g, チオニルクロリド 25 ml 及び 5-⁽¹⁾アミノテトラゾール 0.69 g を用い、実施例 1 と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 1.21 g を得る。

M.p. 238℃ - 239.5℃ (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 280℃ - 285℃ (分解)

実施例 20

(1) 4-エチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 1.7 g, チオニルクロリド 20 ml 及び 5-⁽¹⁾アミノテトラゾール 0.672 g を用い、実施例 1 と同様に処理することにより、

晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 190℃ ~ 198℃ (分解)

参考例 1

(ルート A による化合物 [II] の合成)

ブロムベンゼン 33.75 g, 金属リチウム 3.03 g および無水エーテル 150 ml を用い、常法に従ってフェニルリチウムを製し、この溶液を 18℃ に冷却し、4-ピコリン 20 g のトルエン 100 ml 溶液を加える。発熱がおさまればエーテルを留去し、105℃ ~ 108℃ で 8 時間かくはんする。反応後冷却し、水 50 ml を加え、30℃ ~ 50℃ で 30 分間かくはんする。有機溶媒層を分取したのち、さらに水層をエーテルで抽出する。有機溶媒層と抽出液とを合せ、10% 塩酸で抽出する。抽出液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とし、析出する油状物をエーテルで抽出

特開昭 56-104883(9)

より、N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 0.82 g を得る。

M.p. 181℃ - 183℃ (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶)

(2) 実施例 1-(2)と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩を得る。

M.p. 272℃ - 280℃ (分解)

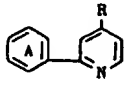
実施例 21

(1) 4-イソブチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸 0.38 g, チオニルクロリド 10 ml 及び 5-⁽¹⁾アミノテトラゾール 0.143 g を用い、実施例 1 と同様にして、N-(5-テトラゾリル)-4-イソブチル-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド 0.155 g を得る。

M.p. 236℃ - 238℃ (分解) (ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結

する。抽出液を水洗し乾燥した後、エーテルを留去し得られた残渣を減圧蒸留し、b.p. 110℃ - 120℃/2 ~ 3 mmHg の留分を採取することにより、4-メチル-2-フェニルピリジン 20.58 g を淡黄色液体として得る。収率：56.6%

上記と同様にして下記化合物を得る。

			
No.	環 A	R	b.p. °C (mmHg)
1	フェニル	C ₆ H ₅	128-130(4)
2	3-メチルフェニル	CH ₃	126-131(3.5)
3	4-メチルフェニル	CH ₃	126-132(2-3)
4	4-メチルフェニル	C ₆ H ₅	131-135(3)
5	4-メチルフェニル	iso-C ₈ H ₇	123-133(2.5)
6	4-エチルフェニル	CH ₃	125-127(2)
7	4-n-プロピルフェニル	CH ₃	127-129(2)
8	4-イソプロピルフェニル	CH ₃	134-137(2)
9	4-n-ブチルフェニル	CH ₃	140-145(2)
10	4-n-ブチルフェニル	C ₆ H ₅	156-159(2)

参考例 2

(ルートBによる化合物[III]の合成)

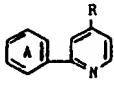
m-ブロムアニソール 12.87g, 金属マグネシウム 1.67g 及び無水テトラヒドロフラン 50 mlを用いて常法により, グリニャー試薬を製し, これに4-ピコリン-N-オキシド 5gの無水テトラヒドロフラン 30 ml 溶液を氷冷下に滴下し, 室温で3時間かくはんする。かくはん後, 反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し, 酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗乾燥後溶媒を留去し, 得られた残渣に無水酢酸 50 mlを加えて, 30分間加熱還流する。ついで無水酢酸を減圧下に留去し, 得られた残渣をエーテルに溶解する。これを10%塩酸で抽出し, 抽出液を水酸化ナトリウムでアルカリ性とし, 析取する油状物をエーテルで抽出する。抽出液を水洗乾燥した後, エーテルを留去し得られた残渣を減圧蒸留し, b. p. 120°-125° (0.1 mmHg) の留分を蒸出することにより, 4-メチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン 3.53gを得る。

- 37 -

として得る。収率: 62%

本品のピクラートはエタノールより再結晶すると M. p. 165°C - 167°C の針状品となる。

上記と同様にして下記化合物を得る。

			
No.	環 A	R	b. p. °C (mmHg)
1	フェニル	n-C ₈ H ₇	148-152(3)
2	フェニル	iso-C ₈ H ₉	125-127(1)
3	3-メチルフェニル	n-C ₈ H ₉	152-158(3.5)
4	4-メチルフェニル	n-C ₈ H ₉	137-140(2.5)
5	4-メチルフェニル	iso-C ₈ H ₉	140-145(2.5)
6	4-エチルフェニル	n-C ₈ H ₉	160-165(2)
7	4-n-ブチルフェニル	iso-C ₈ H ₉	165-170(2)

参考例 4

(1) (化合物[IV]の合成)

4-メチル-2-フェニルピリジン 3.3g, 3

上記と同様にして

4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジンを得た。

b. p. 120°C - 130°C (1 mmHg)

参考例 3

(ルートCによる化合物[III]の合成)

ヨウ化メチル 3.34g, 金属リチウム 0.33g および無水エーテル 40 mlを用いて, 常法により製した, メチルリチウム-エーテル溶液に0°C~4°Cで, 4-メチル-2-フェニルピリジン 3.6gの無水エーテル 10 ml 溶液を滴下する。混合物を同温で30分かかくはんしたのち, これにヨウ化n-プロピル 3.63gの無水エーテル 10 ml 溶液を0°C~8°Cで加え, 混合物を室温で30分かかくはんしたのち, 更に2時間加熱還流する。ついで反応液を氷水中に注加し, エーテルで抽出する。抽出液を乾燥し, エーテルを留去する。得られた残渣を減圧蒸留し, b. p. 133°C - 136°C (1~2 mmHg) の留分を採取することにより, 4-n-ブチル-2-フェニルピリジン 2.8gを油状物

- 38 -

0%過酸化水素水 4.53 ml, 酢酸 11 mlの混合物を80°Cで4時間かくはんする。

ついでこれに30%過酸化水素水 2.3 mlを加えて80°Cで16時間かくはんする。反応後冷却し, これに10%パラジウム炭素 0.1gを加え50°Cで40分かかくはんし過剰の過酸化水素を分解する。かくはん後ろ過しろ液を減圧下に濃縮し溶媒を留去する。得られた残渣に水を加え, ついで炭酸カリウムを加えてアルカリ性としたのちクロホルムで抽出する。抽出液を水洗, 乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣にエーテルとn-ヘキサンの混液を加えて, 析出物をろ取することにより, 4-メチル-2-フェニルピリジン-N-オキサイド 3.14gを得る。収率: 85%

本品をイソプロピルエーテルから再結晶すると M. p. 116°C - 118°Cを示す。

(2) (化合物[V]の合成)

4-メチル-2-フェニルピリジン-N-オキサイド 2.17gをジメチル硫酸 1.49gと混合し80°C-90°Cで2時間かくはんする。反応後冷

加し、生成した N-メトキシピリジニウム塩をジオキサン 6 ml および水 2.5 ml に溶解し、これにシアン化ナトリウム 1.75 g の水 15 ml 溶液を 5℃～10℃で滴下する。この混合物を室温で 30 分間かくはんしたのちエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥した後エーテルを留去することにより、粗製の 2-シアノ-4-メチル-6-フェニルピリジン 2.25 g を得る。

(3) (化合物 [II] の合成)

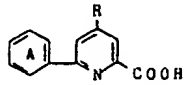
(2) で得られた、2-シアノ-4-メチル-6-フェニルピリジンに濃塩酸 22 ml および水 22 ml を加えて 11 時間加熱還流する。反応後、反応液を減圧下に濃縮し得られた残査を水にとかし、これに 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性となし水層をエーテルで洗浄する。ついで水層を 10% 塩酸で pH 1～2 に調整しクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗、乾燥する。クロロホルムを留去することにより、4-メチル-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 2.03 g を得る。
収率：81% (N-オキシドより)

本品を、エーテルと n-ヘキサンの混液から再

特開昭 56-104883 (II)

結晶すると M. p. 99℃～101℃ の針状晶となる。

上記と同様にして下記化合物を得る。

			
順	環 A	R	M. p. (℃)
1	フェニル	C ₆ H ₅	51-53
2	フェニル	n-C ₈ H ₇	油状物
3	フェニル	n-C ₆ H ₉	71-72
4	フェニル	iso-C ₆ H ₉	油状物
5	3-メトキシフェニル	CH ₃	92-95
6	4-メトキシフェニル	CH ₃	99-102
7	3-メチルフェニル	CH ₃	110-112
8	3-メチルフェニル	n-C ₆ H ₉	91-96
9	4-メチルフェニル	CH ₃	94-97
10	4-メチルフェニル	C ₆ H ₅	油状物
11	4-メチルフェニル	n-C ₈ H ₇	#
12	4-メチルフェニル	iso-C ₈ H ₇	#

13	4-メチルフェニル	iso-C ₆ H ₉	#
14	4-エチルフェニル	CH ₃	#
15	4-エチルフェニル	iso-C ₆ H ₉	#
16	4-n-プロピルフェニル	CH ₃	#
17	4-イソプロピルフェニル	CH ₃	#
18	4-n-ブチルフェニル	CH ₃	#
19	4-n-ブチルフェニル	C ₆ H ₅	#
20	4-iso-ブチルフェニル	iso-C ₆ H ₉	#

このうち結晶化が困難なものはそのまま、5-アミノテトラゾールとの縮合に用いた。

代理人 井雄士 中 嶋 正

